

Влияние урсодезоксихолевой кислоты на экспрессию микро-РНК при заболеваниях билиарной системы у детей

Во время XIX Всеукраинской научно-практической конференции «Актуальные вопросы педиатрии» (хорошо известной всем отечественным педиатрам как «Сидельниковские чтения»), которая проходила 20-22 сентября в г. Полтава, значительное внимание уделялось вопросам педиатрической гастроэнтерологии, в том числе патологии печени и желчевыводящих путей у детей. Помимо сугубо практических аспектов ведения детей с данными заболеваниями, особый интерес ученых и клиницистов вызывают фундаментальные исследования (в первую очередь, генетические), позволяющие раскрыть сложнейшие молекулярные механизмы реализации эффектов уже применяемых лекарственных препаратов, а также заглянуть в будущее фармакотерапии. О значении экспрессии микро-РНК в течении билиарной патологии, а также о влиянии на нее такого известного препарата, как урсодезоксихолевая кислота (УДХК), участникам конференции рассказал заведующий кафедрой педиатрии № 1 и медицинской генетики ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», доктор медицинских наук, профессор Александр Евгеньевич Абатуров. Предлагаем вниманию читателей обзор его выступления.



— В настоящее время известно о существовании большого количества активных веществ, принимающих непосредственное участие в нейрогуморальной регуляции моторики билиарной системы. Однако вопрос о том, каким образом осуществляется регуляция их продукции, все еще остается не до конца изученным. Сегодня показано, что одним из основных факторов, которые регулируют экспрессию генов, ответственных за выработку различных биологически активных веществ, являются микро-РНК. Они представляют собой малые некодирующие молекулы РНК (длиной 21-23 нуклеотидов), которые регулируют экспрессию человеческих генов на посттранскрипционном уровне. На сегодняшний день описано уже почти 3000 видов микро-РНК, мишенями для которых выступают примерно 60% генов, кодирующих белки человека. При этом большая часть идентифицированных микро-РНК по своему функциональному значению представляют собой антисмысловые типы, которые комплементарны транскрибируемой в клетках матричной РНК (мРНК) и препятствуют формированию трансляционного комплекса. Связывание антисмысловых мРНК с мишенями мРНК угнетает трансляцию либо способствует деградации мРНК, обеспечивая быстрый и чувствительный механизм для тонкой настройки экспрессии генов (D.P. Bartel et al., 2004; E. Londin et al., 2015). Вместе с тем установлено, что микро-РНК способны влиять на трансляцию не только путем непосредственного связывания с мишенями мРНК, но и посредством других механизмов, основную роль в реализации которых играет образование так называемого РНК-индуцируемого комплекса выключения гена (RNA-induced silencing complex, RISC). От того, с каким именно кодирующим элементом мРНК будет взаимодействовать микроРНК в составе RISC, зависит конечный результат этого процесса: может происходить активация трансляции, ингибирование трансляции либо расщепление мРНК.

Существует целый спектр микроРНК, увеличение либо уменьшение продукции которых способствует развитию различных хронических заболеваний билиарной системы, таких как первичный склерозирующий холангит, желчнокаменная болезнь, холестатический синдром различной этиологии, холецистит, билиарная атрезия и др. Микро-РНК направляют развитие патологического процесса, в том числе влияют на риск возникновения тех или иных осложнений. Так, доказано, что угнетение генерации двух типов микро-РНК (микро-РНК 190 и микро-РНК 734b) специфично как для внепеченочного, так и для гепатоцеллюлярного холестаза (J. Marin et al., 2014). Учитывая, что важнейшим свойством микро-РНК является их высокая устойчивость к действию ферментативных субстанций, значительный интерес представляет возможность использования их в клинической практике в качестве диагностических или прогностических биомаркеров.

Как известно, при различной билиарной патологии широко применяются лекарственные средства на основе УДХК. Прежде всего, это обусловлено широчайшим

спектром благоприятных клинко-фармакологических эффектов, которые оказывает УДХК:

- детоксикационным;
- противовоспалительным;
- мембраностабилизирующим;
- холеретическим;
- антиапоптотическим;
- антифибротическим;
- антиоксидантным;
- иммуномодулирующим;
- сосудорасширяющим.

Кроме того, УДХК ингибирует всасывание холестерина, снижает литогенность желчи, способствует регенерации гепатоцитов и т.д.

Все большее значение придается способности УДХК влиять на экспрессию микро-РНК. В ходе нескольких фундаментальных исследований, проведенных в последние годы, было показано, что УДХК непосредственно влияет на продукцию микро-РНК 21b и микро-РНК 34a (R.E. Castro et al., 2010, 2013). Так, было установлено, что УДХК является главным активатором генерации микро-РНК 21, взаимодействие которой с различными мРНК сопровождается такими клиническими эффектами, как ингибирование воспаления (посредством взаимодействия с мРНК IL-12p35) и регенерация гепатоцитов (посредством взаимодействия с мРНК PDCD4). Поэтому считается, что активация генерации микро-РНК 21b на фоне терапии УДХК может способствовать предупреждению развития и прогрессирования воспалительных заболеваний, связанных с нарушением моторики желчевыводящих путей, а также репарации паренхимы печени. УДХК также выступает в роли главного ингибитора генерации микро-РНК 34a, которая способствует активации воспалительного процесса при неалкогольной жировой болезни печени, развитию стеатоза и усилению апоптоза гепатоцитов.

Таким образом, назначая УДХК, врачи получают реальную возможность влиять на тонкие молекулярные процессы развития основных патологических процессов в гепатобилиарной системе посредством регуляции генерации тех типов микро-РНК, которые напрямую задействованы в их реализации. Своевременно назначенная терапия УДХК позволяет предупредить развитие хронического воспаления, а также стимулировать репарацию ткани печени. В совсем недавно завершённых исследованиях японских ученых были получены крайне интересные данные о том, что некоторые микро-РНК, чувствительные к регуляторному действию УДХК, определяют активность продукции печеночных ферментов, и воздействие на их продукцию способно



Участники конференции



Президиум

предотвращать цитоллиз гепатоцитов. T. Sakamoto и соавт. (2016) выявили, что определенные типы микро-РНК ассоциированы с биохимическими показателями, отражающими функциональное состояние печени:

- повышение экспрессии микро-РНК 122 было ассоциировано с увеличением содержания в сыворотке крови прямого билирубина, аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ);
- увеличение содержания в сыворотке крови АСТ, АЛТ и гуанозинтрифосфата было ассоциировано с повышением экспрессии микро-РНК 378f;
- снижение экспрессии микро-РНК 4311 было ассоциировано со снижением уровня АСТ и АЛТ в сыворотке крови;
- профиль экспрессии микро-РНК 4714-3p отрицательно коррелировал с содержанием в сыворотке крови общего билирубина и лактатдегидрогеназы.

В ходе проведенных исследований авторами было установлено значимое повышение профиля экспрессии 35 различных микро-РНК у пациентов с первичным билиарным циррозом печени, которые получили положительный эффект от терапии УДХК, а также достоверное снижение уровня экспрессии 23 микро-РНК у пациентов, которые были резистентны к данной терапии (T. Sakamoto et al., 2016).

Полученные в последние годы научные данные свидетельствуют о том, что традиционный взгляд на роль терапии УДХК у взрослых и детей с патологией гепатобилиарной системы уже в ближайшем будущем может претерпеть кардинальные изменения, а сфера ее применения — существенно расшириться. В настоящее время на базе клиники при нашей кафедре проводится сравнительное исследование по оценке возможностей модуляции эпигенетических механизмов при расстройствах желчного пузыря и сфинктера Одди у детей, основной целью которого является повышение эффективности медикаментозной коррекции данных функциональных нарушений с помощью включения в схему лечения УДХК. В качестве препарата УДХК, который назначается детям в ходе данного исследования, нами было выбрано отечественное лекарственное средство Укрлив® производства компании «Кусум Фарм». Ключевыми аргументами в пользу выбора препарата Укрлив® стали его доказанная терапевтическая эффективность и безопасность, высокое качество, наличие удобной для применения в педиатрической практике формы выпуска (суспензия для перорального приема), а также доступная стоимость. В основную группу нами включено 35 пациентов с функциональным билиарным расстройством сфинктера Одди, которые получают стандартную терапию согласно протоколу в сочетании с приемом суспензии Укрлив® (в дозе 0,2-0,3 мл/кг/сут). Контрольную группу составили 35 пациентов с функциональным билиарным расстройством сфинктера Одди, получающие только стандартную терапию согласно протоколу. Надеемся, что уже в ближайшее время мы сможем представить его предварительные результаты и ответить на вопрос о целесообразности включения УДХК в схемы лечения детей с функциональными билиарными расстройствами.

Подготовили Елена Терещенко и Марина Титомир

